carbonyl-4-isopropylpyrrole (VIII) which was derived to 2-carboxy-4-isopropylpyrrole (XI) on heating with potassium hydroxide solution. Decarboxylation of (VIII) followed by saponification with sodium hydroxide solution afforded 3-carboxy-4-isopropylpyrrole (XIII). Dry distillation of (XI) yielded β -isopropylpyrrole (XVI) which was identical with the pyrrole obtained by Ueno, *et al.* By the soda lime or zinc dust dry distillation of kainic acid. The pyrrole-carboxylic acid formed by the hydrolysis of pyrocol was found to be identical with (XI). Condensation of (IV) with ethyl acetoacetate afforded 2-methyl-3-ethoxycarbonyl-4-isopropylpyrrole (XVII) whose saponification with potassium hydroxide afforded 2-methyl-3-carboxy-4-isopropylpyrrole (XVIII). Dry distillation of (XVIII) gave 2-methyl-4-isopropylpyrrole (XIX).

(Received April 8, 1955)

214. 那波速男, 中守律夫, 松岡敏郎: Kainic Acid の分解成績体およびその関連化合物の合成 その 2 (海人草有効成分ならびに関連化合物の研究 第 11 報*)

Hayao Nawa, Ritsuo Nakamori, and Toshiro Matsuoka: Studies on the Active Components of *Digenea Simplex* Ag. and Related Compounds. XI. Syntheses of the Degradation Products of Kainic Acid and their Related Compounds. (2).

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.)

第 3 報で報告したように kainic acid をソーダ石灰あるいは亜鉛末とともに乾留すると β -isopropylpyrrole が生成し, これをクロム酸で酸化すると isopropylmaleinimide となる。一方宮崎等¹⁾は kainic acid の乾留によつて得られる pyrrole 体を α (或いは α')-methyl- β -isopropylpyrrole だと報告している。しかし α (或いは α')-methyl- β -isopropylpyrrole も酸化によつて isopropylmaleinimide となるから, 念のために 2-methyl-4-isopropylpyrrole (V) を合成し*, それを kainic acid の乾留によつて得られる pyrrole 体と全く

Fig. 1

* 本研究は立岡末雄: 海人草有効成分ならびに関連化合物の研究 (Sueo Tatsuoka: Studies on the Active Components of *Digenea simplex* Ag. and Related Compound) の一部である。

1) 宮崎他: 日本薬学会近畿支部 1 月例会 (1954); 本誌 74, 215 (1954); 本誌 75, 72 (1955),

異なっていることを確かめた. 2-methyl-4-propylpyrrole はすでに合成されているので²⁾, その方法に準じて (V) を合成した. Fig. 1 に示すように文献記載の方法³⁾ により造った ethyl isobutyrylacetate (I) を氷酢酸に溶かし, 亜硝酸ナトリウムを加えてイソニトロソ化すると ethyl isobutyrylisonitrosoacetate (II) が生成する. これを氷酢酸溶液中亜鉛末で還元しながら ethyl acetoacetate と縮合させると mp 116° の 2-methyl-4-isopropyl-3,5-diethoxycarbonylpyrrole (III) $C_{14}H_{21}O_4N$ が得られる. isonitroso 体 (II) をとり出すことなく, (I) を isonitroso 化し, ただちに同様な還元縮合を行つても本品が得られる. Fig. 2 に示すような 2-methyl-4-propyl-3,5-diethoxycarbonylpyrrole (VIII) から 2-methyl-4-propyl-3,5-dicarboxypyrrrole (IX) を造る方に準じ, (III) を 10%水酸化ナトリウム液で加水分解したところ, mp 134° の $C_9H_{12}O_2N$ (IV) が得られた. 本

Fig. 2

Fig. 3. 2-Methyl-3-carboxy-4-isopropylpyrrole

法²⁾ 品はその分析値から carboxyl 基 1 個が脱炭酸していることが判つたので, いずれの carboxyl 基が脱炭酸したかを決定するため (VIII) から (XII) を造る方法²⁾ に準じ, (III) を濃硫酸で加水分解し, 続いて 10%水酸化カリウムで処理したところ, やはり同じ mp 134° の (IV) が得られた. 一方 Knorr の pyrrole について, そのエステルを加水分解してそれに相当する酸にする際, アルカリ性加水分解ではまず α 位がおかされ, 逆に濃硫酸では β 位がケン化されることが知られている⁴⁾. 従つて (IV) ではいずれの carboxyl 基が脱炭酸したかは, (III)

2) H. Fischer, M. Goldschmidt u. W. Nüssler: Ann. 486, 33 (1931).

3) M. L. Bouveault: Compt. rend. 131, 45 (1900). * 1954 年 4 月 4 日 特許出願 (昭 29-6771).

4) H. Fischer, B. Walach: Ber. 58, 2818 (1925).

の加水分解の条件からは推定できないが、Fig. 3 に示すように別法で合成した⁵⁾ 2-methyl-3-carboxy-4-isopropylpyrrole mp 134° に全く一致することから、(III) を酸で加水分解する場合には、従来の例とは異なり、アルカリの場合と同様 α 位のエステルがケン化され、しかもいずれの場合も脱炭酸を起すことが明らかとなる。(IV) を加熱脱炭酸すると目的の bp₁₅ 84° の 2-methyl-4-isopropylpyrrole (V) $C_8H_{13}N$ が収量よく得られた。本品の赤外吸収スペクトルは第3報で述べたように kainic acid の乾留によつて得られる pyrrole 体 (β -isopropylpyrrole) とは全く異なる。 β -isopropylpyrrole から isopropylmaleinimide を造つたのと同様な条件で、(V) をクロム酸で酸化したところこの場合には mp 83° の isopropylmaleinimide (VI) のほかに文献記載⁶⁾ に一致する mp 107° の α -keto-isovaleric amide (VII) が得られた。

本研究に当り終始御指導御鞭撻を賜つた朝比奈泰彦先生、所長桑田 智博士に謹謝する。また有益な御示唆を賜つた第一研究室主任研究員上農義雄博士に厚く御礼申し上げるとともに赤外吸収スペクトルを担当された神尾氏、元素分析を実施された菅、鈴木、塚本、柏木、中田の諸氏、実験に協力された木全、丘両氏に謝意を表する。

実 験 の 部

Ethyl isobutyrylisonitrosoacetate (II) ethyl isobutyrylacetate (I) 14.2 g を氷酢酸 11.4 cc に溶かし、0° に冷した後、かきまぜながら亜硝酸ナトリウム 6.2 g を 13 cc の水に溶かして滴下。加え終つてから 3 時間 0° でかきまぜ、更に 3 時間放置し、析出する油をエーテルでふりとる。黄色のエーテル溶液を氷冷した 5%水酸化ナトリウム液 50, 10, 10 cc で順次にふりまぜると、isonitroso 誘導体はアルカリ性水溶液に溶けて橙色となり、エーテル層は無色となる。水層を分離し、エーテルで洗い、氷冷しながら 30%硫酸を加えてコンゴロート酸性にすると油が析出。これをエーテルにとり、無水硫酸ナトリウムで乾わかし、減圧下でエーテルを留去すると淡黄色の透明な液体として目的物 13 g を得。

2-Methyl-4-isopropyl-3,5-diethoxycarbonylpyrrole (III) i) isonitroso 体 (II) 13 g を氷酢酸 28 cc に溶かし、ethyl acetoacetate 8.4 g を加え、60~65° でかきまぜながら亜鉛末 13.5 g を少量ずつ添加。加え終つたのち沸騰水浴上で 1.5 時間加熱し、熱時不溶の亜鉛末を濾しとり、得られる溶液を冷したのち、250 g の氷水中に注ぎ込むと結晶が析出。これを濾しとりよく水洗し乾かしたのち、エタノールに溶かし脱色して放置し、析出する結晶を濾しとり 50%エタノールで洗うと mp 116° の無色ブリズム品 5 g を得。 $C_{14}H_{21}O_4N$ 計算値 C 62.90, H 7.92, N 5.24, 実験値 C 63.07, H 7.78, N 5.24。

ii) ethyl isobutyrylacetate (I) 18 g を氷酢酸 85 cc に溶かし、5~10° でかきまぜながら亜硝酸ナトリウム 8 g を水 15 cc に溶かした溶液を徐々に滴下。そのまま 1 夜室温で放置したのち ethyl acetoacetate 14.8 g を加え、亜鉛末 17 g で i) と同様に還元下に縮合。以下同様に処理し mp 116° の無色ブリズム品 11.7 g (38%) を得。

2-Methyl-3-carboxy-4-isopropylpyrrole (IV) i) (III) 8 g を細かく碎き、かきまぜながら 35~40° で 16 cc の濃硫酸中に徐々に添加し、引き続き同温度で 30 分間かきまぜ、冷したのち反応液を 150 g の氷水中に注入すると飴状の結晶塊となる。これをエーテルにとりエーテルを留去して得られる残留物に 10%水酸化カリウム液 40 cc を加え室温で 1 夜放置すると殆んど溶け去る。少量の不溶物を除いた溶液を 10%硫酸で酸性にすると桃色の飴状物が析出。再びこれをエーテルにとりエーテル液を水洗し無水硫酸ナトリウムで乾かしたのち、エーテルを留去して得られる残留物に石油エーテルを加えると結晶が析出。ベンゼンから再結晶。mp 134° の無色針状品。収量 3 g (57%)。 $C_9H_{13}O_2N$ 計算値 C 65.04, H 7.28, N 8.43, 実験値 C 64.78, H 7.54, N 8.12。

ii) (III) 9 g を 10%水酸化ナトリウム液 225 cc と 12 時間加熱還流させると透明に溶け、これを冷却後 10%硫酸で酸性にすると桃色の飴状物が析出。これをエーテルにとりエーテル液を水洗したのち無水硫酸ナトリウムで乾かし、エーテルを留去して得られる残留物に石油エーテルを加えると結晶が析出。ベンゼンから再結晶。mp 134° の無色針状品。収量 2 g (39%)。これと i) で得たものとを混融して降下を認めず、また赤外吸収スペクトルも全く一致。なお本品は別法⁵⁾ によつて得られた 2-methyl-3-carboxy-4-isopropylpyrrole との混融及び赤外吸収スペクトルから同一物であることを確認。

2-Methyl-4-isopropylpyrrole (V) (IV) 3 g を同量の珪砂とよくまぜて乾留すると淡黄色の油を得。これをエーテルにとり、無水炭酸カリウムで乾かしたのちエーテルを留去して得られる残留物を窒素ガス気流中で蒸留すると bp₁₅ 84° の無色透明な油状物 1.6 g (77%) を得。 $C_8H_{13}N$ 計算値 C 77.99, H 10.64, N 11.37, 実験値 C 77.69, H 10.46, N 11.21。本品は極めて不安定で空气中に放置すると褐色に変じ、同時に mp 129° の結晶を析出。

2-Methyl-4-isopropylpyrrole (V) のクロム酸酸化： Isopropylmaleinimide (VI) と α -Keto-isovaleric

5) 須川他：本誌 75, 845 (1955)。

6) E. Moritz：J. Chem. Soc. 39, 14 (1881); K. Brunner：Monatsh. 15, 758 (1894)。

amide (VII) の生成 pyrrole 体 (V) 1 g を 30% 硫酸 100 cc に溶かし、無水クロム酸 4.1 g で常法通り酸化処理して得られる粗結晶をベンゼンからくりかえし再結晶すると mp 107° の無色針状晶 100 mg を得。C₈H₉O₂N 計算値 C 52.16, H 7.88, 実験値 C 52.15, H 7.61. 本品は融点、分析値から文献記載の α -keto-isovaleric amide に一致する。

上記結晶を除いた再結晶母液を濃縮すると mp 74° の結晶が得られ、これをベンゼン・石油ベンゼンからくりかえし再結晶、mp 83° の無色プリズム晶 50 mg を得。本品は isopropylmaleinimide mp 83° との混融において融点降下せず。

武田薬品工業株式会社研究所

Summary

Ethyl isobutyrylisonitrosoacetate (II) was prepared by the isonitrosation of ethyl isobutyrylacetate (I), used by Miyazaki *et al.*¹⁾ for the preparation of 2-methyl-4-isopropylpyrrole (V), the substance assumed by them as the zinc dust-distillation product of kainic acid. Condensation of (II) and ethyl acetoacetate yielded 2-methyl-4-isopropyl-3,5-diethoxycarbonylpyrrole (III), C₁₄H₂₁O₄N. Hydrolysis of (III) with 10% sodium hydroxide solution or conc. sulfuric acid followed by treatment with 10% potassium hydroxide solution afforded the same crystals (IV), m.p. 134°, in either case, and agreed with 2-methyl-3-carboxy-4-isopropylpyrrole, m.p. 134°, prepared by a different route.⁵⁾ It follows, therefore, that in both cases the ester at the α -position was saponified and decarboxylated and this is a different behavior from that of 2-methyl-4-propyl-3,5-diethoxycarbonylpyrrole (VIII) and Knorr's pyrrole. Decarboxylation of (IV) hereby obtained gave the objective (V), b.p.₁₅ 84°, C₈H₁₃N.

(Received April 8, 1955)

215. 本庄美喜男, 宮本益雄, 上柳次三郎, 那波速男, 内林政夫：Kainic Acid の分解成績体およびその関連化合物の合成 その 3 (海人草有効成分ならびに関連化合物の研究 第 12 報*)

Mikio Honjo, Masuo Miyamoto, Jisaburo Ueyanagi, Hayao Nawa, and Masao

Uchibayashi: Studies on the Active Components of *Digenea simplex*

Ag. and Related Compounds. XII. Syntheses of the Degradation Products of Kainic Acid and their Related Compounds. (3).

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.)

Kainic acid のソーダ石灰または亜鉛末乾留¹⁾ によつて得られる pyrrole 体と比較する目的で 2-methyl-3-isopropylpyrrole を合成した。

本物質は文献にまだ知られていないので Corwin 等²⁾ の 2,3-dimethylpyrrole の合成法にならい 2-amino-4-methylpentanone-3 (VIII) と ethyl oxalyl acetate とを縮合させて 2-methyl-3-isopropyl-4-ethoxycarbonyl-5-carboxypyrrole (IX) を合成し、これを加水分解したのも脱炭酸して造つた。

* 本研究は立岡末雄：海人草有効成分ならびに関連化合物の研究 (Sueo Tatsuoka: Studies on the Active Components of *Digenea simplex* Ag. and Related Compounds) の一部である

1) 上農他：本誌 75, 814 (1955).

2) A. H. Corwin, R. H. Kriebel: J. Am. Chem. Soc. 63, 1831 (1941).